

Volumen 21 - Número 5 - Diciembre 2013

Nuevas técnicas de neuroimagen en el tratamiento del retinoblastoma

J. Abelairas¹, A. Royo², J. Álvarez-Linera³, J. Peralta⁴, N. Pastora⁵

¹Profesor Asociado Universidad Autónoma de Madrid. Jefe de Sección Oftalmología infantil Hospital Universitario La Paz. Madrid. ²Sección de Neuroradiología .pediátrica. Hospital La Paz. Madrid. ³Jefe de Sección Unidad de Resonancia Nuclear Magnética. Clínica Ruber Internacional Mirasierra. Madrid. ⁴Profesor Asociado Universidad Autónoma de Madrid. Sección Retinopatía del Prematuro y Segmento Anterior Pediátrico. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ⁵Sección Retina Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

CORRESPONDENCIA

José Abelairas

E-mail: jmagprt@gmail.com

Introducción

Desde el año 2012 el Servicio de Oftalmología Infantil del Hospital de La Paz, junto con la Dra. Royo de Neuroradiología y el Dr. Álvarez Linera del Hospital Ruber Internacional, colaboramos para la realización de Resonancias Magnéticas (RM) 3 Teslas en casos límite de retinoblastoma.

La resonancia magnética (RM) es un procedimiento diagnóstico que obtiene imágenes del cuerpo humano, al utilizar ondas de radiofrecuencia aplicadas en un campo magnético y recoger los cambios que producen en los protones. Los datos obtenidos son procesados por un ordenador que reconstruye con gran definición la zona analizada.

Intentar delimitar en retinoblastomas bilaterales (multifocales y con una gran carga genética), la extensión de las tumoraciones y correlacionar las imágenes que proporciona esta precisa técnica exploratoria, nos está resultando de gran ayuda para controlar a estos niños, muchos de ellos enucleados con difícil seguimiento.

La unidad de RM del Hospital Ruber Internacional Mirasierra (H.R.I.) fue la primera instalada en Europa, hace ya 10 años, con un campo magnético de 3,0 Teslas. La principal ventaja de esta exploración, con respecto a las tradicionales de 1,5 Teslas, es obtener imágenes con mayor resolución en tiempos mucho más cortos.

Se consigue detectar lesiones más pequeñas y extensiones en las cubiertas oculares mucho más precisas que las resonancias de campos de 1,5 Teslas.

Trabajar con un mayor campo magnético permite ejecutar los mismos estudios en la mitad de tiempo, o en el mismo tiempo aumentar la resolución espacial (nitidez de la imagen).

Hay poca experiencia a nivel oftalmológico, pero las posibilidades futuras de precisión diagnóstica anatómica son alentadoras. Nos sucedió igual con los gliomas de nervio óptico ([Figura 1](#)); gracias a las técnicas avanzadas no convencionales de RM apreciamos una gran definición en esta patología que compartimos con los neurocirujanos (las imágenes espectroscópicas son espectaculares). Las llamadas técnicas avanzadas o no convencionales han aumentado mucho nuestra capacidad diagnóstica, permitiéndonos no sólo obtener datos más precoces sino también cuantificar con mayor exactitud el daño.



Figura 1. RNM 3 Teslas. Retinoblastoma y glioma de nervio óptico.

La aportación a nivel cerebral de la RM 3 Teslas, con los resultados funcionales y bioquímicos que se obtienen, no muestran por ahora una correlación en nuestro campo oftalmológico.

La aparición de imanes ultra-altos de 7 a 21 Teslas usados actualmente en los centros de investigación para medicina molecular, en colaboración con las potentes empresas del sector que los fabrican, desarrollará aún más este método exploratorio. Se intenta descubrir los primeros indicios en el inicio de las enfermedades, y nos acercará a nuevos

compendios de anatomía. Veremos detalles nunca antes descritos por los métodos clásicos de disección y además nos permitirá hacerlo de forma no invasiva e incruenta.

Resumen técnicas diagnósticas

El diagnóstico del retinoblastoma era fundamentalmente por oftalmoscopia y solo el astrocitoma plano tipo I admitía alguna similitud en focos pequeños. Hoy en día con la Ret-Cam se diferencian bien, y han aparecido en los últimos años gran cantidad de artículos sobre las modernas técnicas exploratorias (Figura 2)¹⁻⁵.

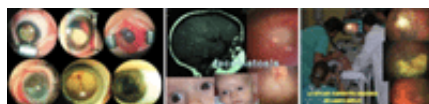


Figura 2. Retinoblastomas masivos, facomatosis y retcam.

En casos avanzados y en los Rb masivos con el ojo desestructurado y síndromes de enmascaramiento (Figura 2), las técnicas de imagen tienen especial importancia a la hora de realizar el diagnóstico diferencial. Determinar el tamaño del tumor y detectar la presencia de calcio en su interior, es fundamental. Debemos valorar la diseminación tumoral a coroides, esclera, nervio óptico y órbita. Son puntos cruciales a la hora de decidir los diferentes tratamientos, establecer el estadiaje tumoral y elegir la terapia adecuada. También es importante descartar la diseminación metastásica y evaluar la respuesta al tratamiento conservador⁶⁻¹³.

Sin embargo, todavía el grado de especificidad y sensibilidad de esta técnica está en discusión en la literatura científica, debatiéndose especialmente puntos tan importantes como la invasión coroidea o la diseminación al nervio óptico. Serían necesarias series mas largas de pacientes para definir la aportación real. De esta forma la experiencia personal y evolución de cada paciente delimitará las aportaciones y se necesitaran muchos más estudios y tiempo para obtener los resultados que esperamos^{7-10,13-16}.

La Ecografía (Figura 3) tiene una fiabilidad diagnóstica elevada y se detectan tumores menores de 2 mm. La presencia de calcio se concretan en el 90%. El aumento de calidad en los ecógrafos, la resolución de los nuevos transductores, la técnica del doppler color y las exploraciones dinámicas realizadas por oftalmólogos y radiólogos, cada vez nos ayudan más (Figura 3). Las ecografías en 3D y las futuras 4D son mucho más precisas, reducen la variabilidad en las medidas y permiten evaluar mejor la respuesta terapéuticas^{6-8,11,15-24}.

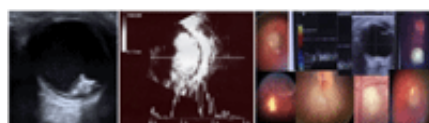


Figura 3. Ecografías y retinoblastomas

Los modernos Tomógrafos helicoidales, multicortes y multiplanares (TC) son muy rápidos, reducen la necesidad de anestesia en niños y disminuyen la dosis de radiación. Delimitan muy bien las masas tumorales con una sensibilidad mayor del 90-95% en la detección de calcificaciones. También permiten el estudio del nervio óptico y la diseminación a órbita y cráneo del retinoblastoma (Figura 4).

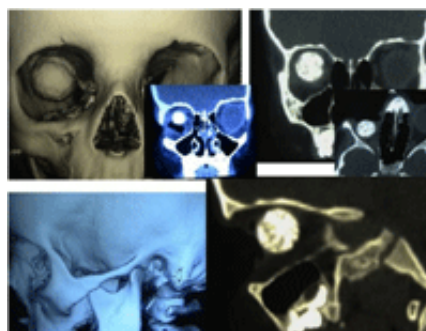


Figura 4. Reconstrucciones 2D y 3D de superficie realizadas mediante TC helicoidal de región orbitaria.

Sin embargo, si bien la Tomografía computarizada (TC) capta la presencia de calcio intraocular y es el método más sensible, cuando sospechamos afectaciones óseas, su ausencia no lo descarta del todo. La TC es inferior a la RM (Figura 5 y Figura 6) en la diferenciación de retinoblastomas sin calcio de otras entidades como la enfermedad de Coats, toxocariasis ocular o persistencia de la vasculatura fetal. La extensión tumoral a las cubiertas oculares y a distancia favorecen también a la RM^{6-8,14-29}.

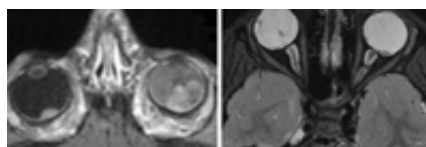


Figura 5. Secuencias potenciadas en T1 con gd y T2 de RTB bilateral con afectación vítrea.



Figura 6. Recidiva masiva de RB tras la colocación de prótesis porosa estudiada mediante TC en ventana parenquimatosa.

Hemos visto que el retinoblastoma es potencialmente curable, con una reducida mortalidad en nuestro medio. Está centrada en tres causas: presencia de metástasis, asociación a pinealoblastomas y aparición de segundas neoplasias extraoculares. En el pinealoblastoma (1-3%), su incidencia varía entre el 10% en casos bilaterales o familiares y el 0,05% en unilaterales o esporádicos. Su pronóstico es funesto. Los esfuerzos dirigidos a su detección precoz no han encontrado un beneficio claro en el screening con RM.

La quimiorreducción podría prevenir o retrasar su aparición^{6-8,30-39}.

Los segundos tumores aparecen en los casos hereditarios o bilaterales (con mutaciones germinales en el gen Rb1).

La importancia de los controles con RM en estos niños y durante toda su vida es fundamental. Se ha descrito un incremento de riesgo de muerte por neoplasias secundarias del 35% a los 30 años en los ojos radiados, frente al 6% en los no radiados, especialmente en bebés menores de 12 meses. Otros autores piensan que el riesgo solo estaría determinado genéticamente y no por el uso de radiación. Los tumores más frecuentes son osteosarcomas, sarcomas de partes blandas y melanoma cutáneo. Con las terapias actuales y la mayor supervivencia de estos pacientes, se observan un mayor número de neoplasias y la RM por sus características inocuas adquiere un papel exploratorio preponderante^{7,30-39}.

PET-TC (Tomografía de emisión de positrones)

El Rb no es metabolitamente activo a nivel intraocular, por lo que no es útil para control de lesiones locales.

En la orbita la resolución no es mayor que la de la RM y además los músculos la artefactan mucho.

Tiene mucha utilidad en protocolos de extensión y detección precoz de metástasis a distancia^{16,32}.

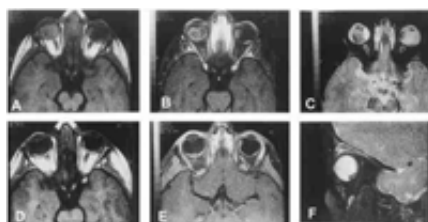
Protocolo de RM

La RM de 1.5T nos aportaba una información importante pero no tan precisa⁷ (Figura 7 y Figura 8).

Protocolo de requerimientos consensuados por el E.R.I.C. (*European Retinoblastoma Imaging Collaboration*)

Características técnicas y antenas

- Puede utilizarse una combinación de antenas (una o dos antenas de superficie de diámetro <5 cm con la de cráneo) o bien usar antenas multicanales.
- Secuencias:
 - Axial spin eco potenciado en T1 y T2 (grosor de corte <2mm) (Figura 7, Figura 8 y Figura 9).
 - Opcional: secuencias volumétricas híbridas potenciadas en T1 (Figura 10), T2 y 3D (Siemens utiliza CISS, General Electric FIESTA y Philips DRIVE).



Figuras 7A, 7B, 7C, 7D, 7E y 7F. Retinoblastoma bilateral. Secuencias potenciadas en T1 pre y post la administración de gadolinio, y potenciadas en T2 (7A, 7B y 7C). RM de control tras 11 meses de finalizar el tratamiento (7D, 7E, 7F). Marcada disminución de tamaño de las masas (7D y 7E) respecto al primer estudio (7A y 7B), aunque con persistencia de captación de contraste.

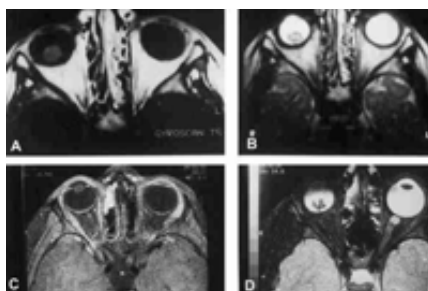


Figura 8A, 8B, 8C y 8D. Retinoblastoma en ojo derecho. Secuencias potenciadas en T1 tras la administración de gadolinio (8A) y potenciada en T2 (8B). RM de control a los 17 meses de finalizar el tratamiento (8C y 8D). Ausencia de captación tumoral de gadolinio (8C) así como reducción del componente cálcico (8D) respecto a estudio basal potenciado en T2 (8B).

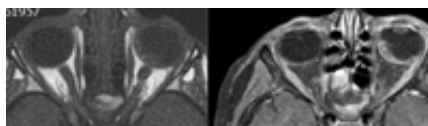


Figura 9. Secuencia T1 SPIN ECO axial potenciada en T1 antes y después de la administración de gadolinio. Se observa una captación del componente activo del tumor.



Figura 10. Secuencia SPIN ECO potenciada en T2 en proyección axial. El retinoblastoma es hipointenso respecto al LCR y se define muy bien.

- Para ojos y nervios ópticos. Tamaño del píxel $<0,5 \times 0,5\text{mm}$; grosor de corte $<2\text{ mm}$.
- En el retinoblastoma unilateral (o bilateral con un solo ojo afectado de tumoración masiva):
 - Precontraste:
 - Secuencia spin eco potenciada en T1. Al menos un plano, axial o sagital oblicuo.
 - Secuencia spin eco potenciada en T2. Igualmente, por lo menos un plano axial o sagital oblicuo.
 - Poscontraste:
 - Secuencia spin eco potenciada en T1. No se hace saturación grasa (opcional) (FS); axial y sagital oblicua.
- En el retinoblastoma bilateral con ambos ojos muy afectados:
 - Precontraste:
 - Secuencia spin eco potenciada en T1 axial.
 - Secuencia spin eco potenciada en T2 axial.
 - Poscontraste:
 - Secuencia spin eco potenciada en T1. No se hace saturación grasa (opcional); sagital oblicuo de ambos ojos y axial.
- En el cerebro:
 - Precontraste:
 - Secuencia spin eco potenciada en T2 axial. Tamaño del grosor de corte $<4\text{mm}$.
 - Poscontraste:

- Secuencia spin eco potenciada en T1 con cortes <3mm o secuencia 3D eco de gradiente (GRE) <1mm.

En la resonancia magnética convencional, la utilización de antena de cráneo permite un estudio simultáneo de ambas órbitas y de la región pineal. La de superficie mejora la resolución en el globo ocular. Requiere más tiempo de exploración por el cambio de antenas, y la resolución del vértice orbitario es menor que con la de cráneo.

- Secuencias básicas (Figura 7, Figura 8 y Figura 9):
 - Secuencia spin eco potenciada en T2: aporta buena resolución de la lesión, ya que suele ser hipointensa con respecto al vítreo. Sin embargo, la mala detección del calcio hace que haya que completarla con eco de gradiente potenciado en T2, al menos en el primer estudio. Está en discusión la utilización de secuencias con saturación grasa por su mejor delimitación del componente captante tumoral respecto a la grasa y los elementos paramagnéticos.
 - Secuencia spin eco potenciada en T1: realizada antes y después de administrar gadolinio, dan imágenes isointensas e hiperintensas con captación variable del contraste. Se pueden observar alteraciones de la señal vítrea en relación con hemorragias o contenidos proteicos anómalos, que suelen ser signos de mal pronóstico.
- Secuencias adicionales (Figura 10 y Figura 11):
 - Secuencia spin eco potenciada en T2 STIR para valorar la infiltración del nervio óptico.
 - Los modelos 3D permiten reconstrucciones finas y una reproducibilidad completa de planos con vistas a los seguimientos.

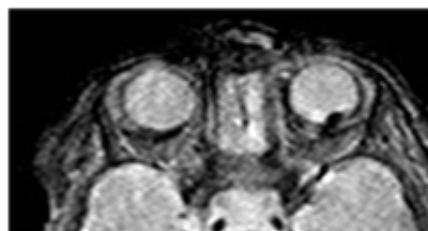


Figura 11. Secuencia eco de gradiente potenciada en T2 en proyección axial: las calcificaciones se ven hipointensas en esta secuencia definiéndose muy bien respecto al LCR.

- Secuencias avanzadas (Figura 12):
 - la utilidad en este campo de las llamadas secuencias no convencionales está actualmente en fase de desarrollo en centros universitarios específicos.
 - La secuencia de difusión puede resultar muy útil en este tipo de tumor, que produce una marcada restricción de la difusión (tumor de alta celularidad, con alto índice nucleocitoplasmático y pobremente diferenciado).
 - Se han realizado estudios preliminares que utilizan el tensor difusión para valorar entre el desarrollo de la vía visual y los cambios que se producen tras los distintos tratamientos en

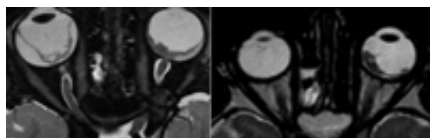


Figura 14. Secuencia potenciada en T2 de retinoblastoma bilateral con desprendimiento de retina realizado en RM de 3 T y de 1,5 T, respectivamente. La definición y la valoración del crecimiento del tumor son mejores en la RM de 3 T.

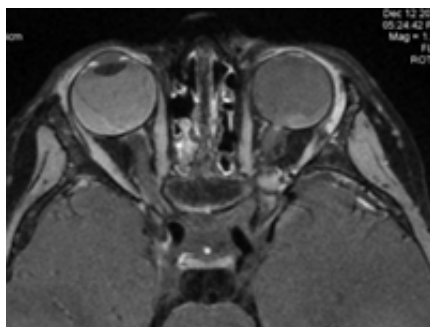


Figura 15. Secuencia axial potenciada en T1 con saturación grasa y gadolinio intravenoso realizada con RM de 3 T. Retinoblastoma bilateral: se observa captación de gadolinio en el nervio óptico, que sugiere invasión de éste y que se confirmó en la anatomía patológica.



Figura 16. Secuencia axial potenciada en T1 con saturación grasa y gadolinio intravenoso realizada con RM de 3 T. Retinoblastoma bilateral: en este caso se observa captación de gadolinio en el nervio óptico bilateral, aunque mayor en el izquierdo, similar al caso anterior; sin embargo, no mostró invasión de nervios ópticos en la anatomía patológica.

En este sentido, actualmente se discute mucho en la literatura científica la verdadera utilidad y el alcance de la resolución de la RM, sobre todo a la hora de evaluar precozmente las siguientes situaciones:

- Signos infiltrativos del nervio óptico.
- Invasión de la coroides.
- Afectación escleral.
- Extensión a la cámara anterior.

- Afectación preseptal y periocular.
- Desestructuración ocular en Rb de gran tamaño.
- Prótesis y vascularización.
- Hemorragias, fibrosis, siembra vítrea, focos nuevos y reactivaciones, retinopatía radiactiva, rubeosis iridis, glaucoma neovascular y buftalmia.

En este sentido, en nuestra experiencia, la utilización de altos campos de resonancia magnética 3T resulta prometedora. Sin embargo, todavía estamos en proceso de valoración de los hallazgos que obtenemos mediante esta técnica y hay falsos positivos, obtenidos con confirmación histológica, que se delimitarán en el futuro. Por suerte, no hemos encontrado falsos negativos en la valoración anatomopatológica del retinoblastoma.

Bibliografía

1. Abdel Razek AA, Elkhamary S, Al-Mesfer S, Alkatan HM. Correlation of apparent diffusion coefficient at 3T with prognostic parameters of retinoblastoma. *AJNR*. 2012;33:944-8.
2. Razek A, Elkhamary S, Mousa A. Differentiation between benign and malignant orbital tumors at 3-T diffusion MR-imaging. *Neuroradiology*. 2011;53:517-22.
3. Song K D, Kim J H, *et al*. Can preoperative Mr Imaging predict optic nerve invasion of retinoblastoma. *Eur J Radiol* 2012 Dec;81(12):4041-45.
4. Ventura G, Cozzi G. Red reflex examination for retinoblastoma. *Lancet*. 2012;380:803.
5. De Graaf P, Pouwels PJW, Rodjan F, *et al*. Single-shot turbo spin-echo diffusion-weighted imaging for retinoblastoma: initial experience. *AJNR*. 2012;33:110-8.
6. Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, *et al*. Retinoblastoma. *Lancet*. 2012;379:1436-46.
7. Abelairas-Gómez J, Peralta-Calvo J, Sánchez-Jacob E, Gayá-Moreno F. Capítulo 23. *Introducción al retinoblastoma. Actualización en cirugía oftálmica pediátrica*. LXXVI Ponencia oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 2000;23:265-76.
8. De Graaf P, van der Valk P, Moll A, Imhof S, Schoutenvan A, Meeteren V, *et al*. Contrast-enhancement of the anterior eye segment in patients with retinoblastoma: correlation between clinical, MR imaging, and histopathologic findings. *AJNR*. 2010;31:237-45.
9. Shields CL, Ghassemi F, Tuncer S, Thangappan A, ShELields JA. Clinical spectrum of diffuse infiltrating retinoblastoma in 34 consecutive eyes. *Ophthalmology*. 2008;115:2253-8.
10. Català-Mora J, Parareda-Salles A, Vicuña-Muñoz CG. Uveitis masquerade syndrome presenting as a diffuse retinoblastoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84:477-80.
11. Saket RR, Mafee MF. Anterior-segment retinoblastoma mimicking pseudoinflammatory angle-closure glaucoma: review of the literature and the important role of imaging. *AJNR*. 2009;30:1607-9.
12. Gorospe L, Royo A, Berrocal T, García-Raya P, Moreno P, Abelairas J. Imaging of orbital disorders in pediatric patients. *Eur Radiol*. 2003;13:2012-6.
13. Chua J, Wisam J, Muen J, Reddy A, Brookes J. The masquerades of a childhood ciliary body medulloepithelioma: a case of chronic uveitis, cataract, and secondary glaucoma. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2012;2012:493.
14. Mehta M, Sethi S, Pushker N, Kashyap S, Sen S, Bajaj MS, Ghose S. Retinoblastoma. *Singapore Med J*. 2012;53:128-36.
15. Wilson MW, Rodríguez-Galindo C, Billups C, *et al*. Lack of correlation between the histologic and magnetic

- resonance imaging results of optic nerve involvement in eyes primarily enucleated for retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2009;116:1558-63.
16. Moll AC, Hoekstra OS, Imhof SM, *et al*. Fluorine-18 fluorodeoxy glucose positron emission tomography (PET) to detect vital retinoblastoma in the eye: preliminary experience. *Ophthalmic Genet*. 2004;25:31-5.
 17. Dunkel IJ, Khakoo Y, Kernan NA, *et al*. Intensive multimodality therapy for patients with stage 4a metastatic retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:55-9.
 18. Brisse H, Guesmi M, Aerts I, Sastre-Garau X, Savignoni A, Lumbroso Rouic L, *et al*. Relevance of CT and MRI in retinoblastoma for the diagnosis of postlaminar invasion with normal-size optic nerve: a retrospective study of 150 patients with histologic comparison. *Pediatr Radiol*. 2007;37:649-56.
 19. Silverman RH. High-resolution ultrasound imaging of the eye- a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37:54-7.
 20. Song KD, Eo H, Kim JH, Yoo SY, Jeon TY. Can preoperative MR imaging predict optic nerve invasion of retinoblastoma? *Eur J Radiol*. 2012;81:4041-5.
 21. Finger PT, Meskin SW, Wisnicki HJ, *et al*. High frequency ultrasound of anterior segment retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:944-6.
 22. Shields CL, Mashayekhi A, Luo CK, *et al*. Optical coherence tomography in children: analysis of 44 eyes with intraocular tumors and simulating conditions. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2004;41:338-44.
 23. Ruggeri M, Tsechpenakis G, Jiao S, *et al*. Retinal tumor imaging and volume quantification in mouse model using spectral-domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 2009;17:4074-83.
 24. Dhoot D, Weissman J, Landon R, Evans M, Stout T. Optic nerve enhancement in Coats disease with secondary glaucoma. *J AAPOS*. 2009;13:301-2.
 25. Galluzzi P, Hadjistilianou T, Cerase A, De Francesco S, Toti P, Venturi C. Is CT still useful in the study protocol of retinoblastoma? *AJNR*. 2009;30:1760-5.
 26. Lemke A, Kazi I, Mergner U, Foerster P, Heimann H, Bechrakis N, *et al*. Retinoblastoma—MR appearance using a surface coil in comparison with histopathological results. *Eur Radiol*. 2007;17:49-60.
 27. De Graaf P, Knol D, Moll A, Imhof S, Schouten-van Meeteren A, Castelijns J. Eye size in retinoblastoma: MR imaging measurements in normal and affected eyes. *Radiology*. 2007;244:273-80.
 28. Lope L, Hutcheson K, Khademanian Z. Magnetic resonance imaging in the analysis of pediatric orbital tumors: utility of diffusion-weighted imaging. *JAAPOS*. 2010;14:257-62.
 29. Dai S, Dimaras H, Héon E, *et al*. Trilateral retinoblastoma with pituitary-hypothalamic dysfunction. *Ophthalmic Genetics*. 2008;29:120-5.
 30. Abramson D, Beaverson C, Sangani P, *et al*. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics*. 2003;112:1248-55.
 31. Chantada G, Qaddoumi I, Canturk S, *et al*. Strategies to manage retinoblastoma in developing countries. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:341-8.
 32. Lucignani G, De Palma D. PET/CT in paediatric oncology: clinical usefulness and dosimetric concerns. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:179-84.
 33. Radhakrishnan V, Kumar R, Arun Malhotra A, Bakhshil S. Role of PET/CT in staging and evaluation of treatment response after 3 cycles of chemotherapy in locally advanced retinoblastoma: a prospective study. *J Nucl Med*. 2012;53:191-8.

34. Dunkel IJ, Jubran RF, Guruangan S, *et al.* Trilateral retinoblastoma: potentially curable with intensive chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:384-7.
35. Gatta G, Capoccia R, Stiller C, *et al.* Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO CARE Working Group Study. *J Clin Oncol*. 2005;23:3742-51.
36. Canturk S, Qaddoumi I, Khetan V, *et al.* Survival of retinoblastoma in less- developed countries impact of socioeconomic and health-related indicators. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:1432-6.
37. Stevenson KE, Hungerford J, Gardner A. Local extraocular extension following intraocular surgery. *Br J Ophthalmol*. 1989;73:39-42.
38. Shields CL, Honavar S, Shields JA, Demirci H. Vitrectomy in eyes with unsuspected retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2000;107:2250-5.
39. Palma J, Sasso DF, Dufort G, Koop K, Sampor C, Diez B, *et al.* Successful treatment of metastatic retinoblastoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in South America. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:522-7.